

⑫ 公開特許公報(A) 平2-262526

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 37/30

識別記号 庁内整理番号
8615-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)10月25日

審査請求 有 発明の数 1 (全10頁)

⑮ 発明の名称 カルシトニン組成物およびその用途

⑯ 特 願 平2-60862

⑰ 出 願 昭58(1983)10月4日

⑱ 特 願 昭58-186648の分割

優先権主張 ⑲1982年10月5日 ⑳イギリス(GB)㉑8228390
㉒1982年12月30日 ㉓イギリス(GB)㉔8236928

⑳ 発 明 者 モワーズ・アズリア スイス国ツエーハー-4054バーゼル、ブンデシュブラツツ
6番

㉑ 発 明 者 トーマス・カバナツク スイス国ツエーハー-4105ビール-ベンケン、サリスマツ
テンベーク18番

㉒ 出 願 人 サンド・アクチエンゲ スイス国バーゼル(番地の表示なし)
ゼルシャフト

㉓ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

カルシトニン組成物およびその用途

2. 特許請求の範囲

(1)

i)カルシトニン、および

ii)鼻粘膜に適用するに適した界面活性剤を、

iii)鼻粘膜に適用するに適した液体希釈剤または担体中に含ませてなる、

鼻内投与用液剤。

(2) 鼻用スプレイの形で投与するに適合した、特許請求の範囲第1項記載の液剤。

(3) 鼻用液体スプレイの形で投与するに適合したものである、特許請求の範囲第1項記載の液剤。

(4) i)がサーモンカルシトニン、ひとカルシトニン、豚カルシトニンおよびエルカトニンの群から選ばれたものである、特許請求の範囲第1項記載の液剤。

(5) iii)が水を含む、特許請求の範囲第1項

いし4項の何れか1つに記載の液剤。

(6) iii)が食塩水を含む、特許請求の範囲第5項記載の液剤。

(7) i)が約100ないし約8000MRC単位/μlの量で存在する、特許請求の範囲第1ないし8項の何れか1つに記載の液剤。

(8) i)が約500ないし約4000MRC単位/μlの量で存在する、特許請求の範囲第7項記載の液剤。

(9) i)が約500ないし約2500MRC単位の量で存在する、特許請求の範囲第8項記載の液剤。

(10) i)が約1000ないし約2000MRC単位/μlの量で存在する、特許請求の範囲第9項記載の液剤。

(11) i)がサーモンカルシトニンである、特許請求の範囲第7ないし10項の何れか1つに記載の液剤。

(12) pHが約3ないし約5である、特許請求の範囲第1ないし11項記載の液剤。

(13) pHが約3.5ないし約4.5である、特許請求の範囲第12項記載の液剤。

(14) 所望のpHを得る手段として塩酸を含む、特許請求の範囲第12または13項記載の液剤。

(15) 滲透圧が約260ないし380mOsm/リットルである、特許請求の範囲第1ないし14項の何れか1つに記載の液剤。

(16) 粘度が 2×10^{-3} PaSより小さいスプレーによる投与用のものである、特許請求の範囲第1ないし15項の何れか1つに記載の液剤。

(17) 含有液剤を鼻粘膜に適用し得る手段を備えた容器に適用する、特許請求の範囲第1項記載の液剤。

(18) 容器がスプレーの形で液剤を鼻粘膜に適用し得る手段を備えた、特許請求の範囲第17項記載の液剤。

(19) 容器が鼻用エアロゾルアプリーケーターである、特許請求の範囲第18項記載の液剤。

(20) 含有液剤をスプレーの形で鼻粘膜に適用

し得る手段を備えたアプリーケーター装置に適用する、特許請求の範囲第3項記載の液剤。

3. 発明の詳細な説明

この発明は、有効成分としてカルシトニンを含む新規な(ガレヌス)製剤組成物に関するものである。

カルシトニン類は、種々の周知の医薬用途に用いられる、医薬活性を有する公知の長鎖ポリペプチドを含んでいる。例えばサーモン(さけ・ます類)およびうなぎカルシトニンを含めて、種々のカルシトニンが市販され、例えばページェット病、高カルシウム血症および骨多孔症の治療に広く用いられている。

しかし、ポリペプチドが一般にそうであるように、カルシトニン類の好適かつ有効な投与手段には多くの困難性が存在する。ポリペプチドであるため、カルシトニンは投与に際し分解され易く、体液中に移行するのが困難である。この理由から、有効な治療を行なうための一般的な唯一の経路は、腸管外投与であつた。一般に、投与法は注射であつた。このような投与法は余り好ましくなく、通常の間隔で投与を行なつた場合患者に著しい苦痛を与える。したがって、患者の不満が少

なく、好ましくは容易に自己投与でき同時に臨床的治療に充分有効な生体内利用率を達成できる実行可能な代替手段が、長年の間大きな目標となつていた。

この発明者は、カルシトニン類を経鼻ルートで投与すること、すなわち鼻粘膜に適用することにより、有効な臨床的治療が可能なことを発見した。詳しく述べると、この発明者は、この発明の特殊な技術によると、標準的筋肉注射による投与で得られるのと同等の生体内利用率レベルが、充分忍容性内にある実用的用量レベルの鼻内投与で得られることを知つた。さらに、例えばサーモンカルシトニンおよびうなぎカルシトニン誘導体、1,7-Asu-うなぎカルシトニン(以下、エルカトニンという)、特にサーモンカルシトニンが、この発明の教示により経鼻ルートで投与するのに特に好適であることを知つた。

経鼻ルートは、例えば鼻用アプリーケーターによる鼻用スプレーまたは点液投与により患者自身により容易に実施できる、簡単に苦痛の少ない投与

法を提供する。このルートは、一般に医師の監督下に行なわれる腸管外投与に較べて明らかに大きな利点を有する。

経鼻ルート投与は例えば注射のような従来一般に行なわれた腸管外投与より明らかに有利であるが、鼻用投与形態に用いる組成物には数多くの難点がある。1つの問題、特にカルシトニンのような複合薬剤の鼻内投与において重要な問題は、例えば病原性または他の不都合な微生物による汚染を避けるために充分両立可能で有効な手段の供給である。汚染からの保護のための有効成分と両立可能で有効な防腐剤は、特に汚染の危険性が極めて高い鼻用医薬組成物において極めて重要である。防腐剤は当初の汚染回避、例えば製剤中および容器への組成物充填中だけでなく、使用中、特に1個の容器／アプリーターからの多回投与が必要な場合の使用中に続く汚染回避のために必要である。しばしばそうであるように、鼻用アプリーターが使用前に数か月も保管される場合に、特に問題を生ずる。この期間に、例えばアプリーター内

壁への吸収、熱分解、または防腐剤がある程度適度の揮発性をもつ場合、アプリーターからの^の排出により、選択した防腐剤が無効になり得る。さらに、実際の使用期間に、(および1個のアプリーターからの多回投与を予定している場合数日ないし数週間にわたる期間に、)アプリーター内に不都合な微生物または汚染物が外気または鼻孔から漏れ込みもしくは侵入するおそれがある。また、組成物は例えば輸送もしくは保管中に短期間の高温にさらされることがある。

上記の難点に加えて、鼻内適用のために開発した医薬組成物は同時に、特に直接適用される部位に対して適度の忍容性をもたなければならない。例えば、鼻粘膜を刺激してはならず(例えば刺す感を与えてはならず)、繊毛の振動回数が減少してはならない。

カルシトニン剤組成物に用い得るものとして、極めて多数の周知の防腐剤が提出されている。しかし、実験の結果カルシトニンの鼻用スプレイに実用するにはすべてが好適ではないことが判明し

た。例えば、カルシトニンの鼻用スプレイ剤組成物中0.6%のクロルブタノールは、試験菌 *Penicillium notatum* に対して、細胞数を0.1%以下に減らすことが必要な3日間以上にわたって不十分な活性しか示さなかつた。さらに、クロルブタノールは、ゴム栓と鼻用スプレイアプリーターのスプレイポンプとびんの間に用いられる他のジョイントを傷めることが判明した。

その上に、クロルブタノールは、シユパンス等、*Acta Otolaryng.* 70 巻 16: 28 (1970 年) マイクロフオートシログラフ法によると、0.6%において、ラット気管の繊毛振動回数を20分間に50%以上抑制する。これは、まさに考慮されるべき欠点である。

この発明によると、驚くべきことに、塩化ベンザルコニウムを共成分である防腐剤として用いることにより、鼻内適用に必要な高度の安定性と忍容性を有し、例えば鼻用スプレイアプリーター、すなわち例えば数日または数週間にわたって一連の個別用量の放出が可能なアプリーターによる

多回投与に極めて好適な、カルシトニンを有効成分とする医薬組成物が得られることが判明した。驚くべきことに、また塩化ベンザルコニウムの使用は、防腐剤として用いるに必要な極めて低濃度においても、カルシトニン含有組成物の経鼻吸収特性に有益な利点をもたらした。したがって鼻内適用で得られるカルシトニンの生体内利用性を増強することが判明した。

したがって、この発明は、第1の特徴として、

- I) カルシトニン、および
- II) 塩化ベンザルコニウムを、
- III) 鼻粘膜に適用するに適した液体希釈剤または担体中に含ませてなる、

鼻内投与用医薬組成物を提供するものである。

この明細書において、「カルシトニン」の語は広義で用いるものとし、天然に産するカルシトニンだけでなく、その医薬活性を有する誘導体および類似体、例えば天然に産するものに存在する1個または2個以上のペプチド残基が置換され、またはN-もしくはC末端が修飾されたものを含む

ものとする。

この発明で用いるに好適なカルシトニン₂₃は、サーモン、ひとおよび豚カルシトニン₂₃、およびエルカトニンである。これらの化合物は何れも市販されており、文献中にその医薬としての性質と共に詳細に記載されている。

前記のように、サーモンカルシトニンの鼻内適用により、例えば生体内利用水率および血漿内存在期間において、極めて良好な結果が得られる。

したがって、サーモンカルシトニンはこの発明で用いるに最も適したカルシトニンである。

この発明で用いるカルシトニンは、遊離体、または医薬上許容される塩、またはコンプレックス、例えば医薬上許容される酸付加塩の形の何れでもよい。この発明で用いる適当な酸付加塩には、例えば塩酸塩および酢酸塩が含まれる。

塩化ベンザルコニウムは、公知の一般式 $C_6H_5-CH_2-NR(CH_3)_2Cl$ (R は C_8H_{17} ないし $C_{18}H_{37}$ である) で代表される4級アンモニウム塩の混合物に一般的に使用される名称である。

Ⅱ) 鼻粘膜に適用するに適した液体希釈剤または担体中に含ませてなる、

鼻用液体スプレイの形で投与するに適合した液体医薬組成物が提供される。

この発明の組成物で用いる液体希釈剤または担体(Ⅱ)〔すなわち(Ⅰ)塩化ベンザルコニウムおよび/または(Ⅳ)常用の界面活性剤の何れが必要成分であつても〕は水(製剤用)からなるのが好ましい。最も好ましいのは、食塩水である。この発明の組成物は、経鼻ルートで投与できるように製剤される。この目的のために、この組成物は例えば最小量の所望による別の成分または賦形剤、例えば別の防腐剤または例えばカフェインのような細毛刺激剤を含むことができる。一般に鼻内適用には弱酸性pHが好ましい。この発明の組成物は約3ないし5のpHをもつのが好ましく、約3.5ないし約4.5のpHが最も好ましい、pHの調節は、適当な酸、例えば塩酸を加えて行なうことができる。

この発明の組成物はまた、適当な等張性および

この発明の組成物中塩化ベンザルコニウム成分の好ましい濃度は、全組成物中約0.002ないし0.02%、代数的には約0.01% (重量/容量) である。

この発明によると、上記の組成物は鼻粘膜に点液またはスプレイの何れによつても適用できる。しかし、後述のように、スプレイすなわち微細分割滴の形で適用するのが最も好ましい。

勿論、この発明の組成物は他の成分、特に一連の医薬上許容される常用界面活性剤に属する成分を含むことができる。

この発明の別の特徴によると、カルシトニン特にサーモンカルシトニンの鼻内適用において、一般に、界面活性剤の使用が鼻粘膜を經る吸収を増加させ得ること、したがって生体内利用率の改善が得られることが判明した。

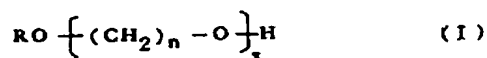
したがって、この発明の別の特徴によると、

Ⅰ) カルシトニン、および

Ⅳ) 鼻粘膜に適用するに適した界面活性剤を、

粘度をもつことを必要とする。この組成物は、約260ないし約380mOsm/リットルの滲透圧をもつのが好ましい。この発明の組成物における所望の粘度は、個々の投与形態、例えば投与が点鼻液であるか鼻内用スプレイであるかによつて異なる。点鼻液では、適当な粘度は約2ないし約40 $\times 10^{-3}$ PaS である。鼻内用スプレイでは、粘度は2 $\times 10^{-3}$ PaS 以下、例えば1ないし2 $\times 10^{-3}$ PaS が適当である。

この発明の組成物が常用の界面活性剤を含む場合(塩化ベンザルコニウムを含む場合も含まない場合も)非イオン界面活性剤が好ましい。特に好ましい界面活性剤は、例えば一般式(I)



ROは(式中、高級アルコール、特に~~3-0~~はラウリルまたはセチルアルコールのような高級アルカノールまたはアルキルフェノールの残基、またはステロール残基、特にラノステロール、ジヒドロコレステロールまたはコレステロール残基である)

で示されるポリオキシアルキレン高級アルコールエーテル、並びにこのようなエーテルの2種以上の混合物である。この発明で用いるに好適なポリオキシアルキレンエーテルは、ポリオキシエチレンおよびポリオキシプロピレンエーテル(すなわち上式中 n が2または3)、特にポリオキシエチレンおよびポリオキシプロピレンラウリル、セチル、およびコレステリルエーテル、並びにこのようなエーテルの2種以上の混合物である。

これらのエーテルのアルキレン単位におけるヒドロキシ基は、例えば酢酸のような脂肪族カルボン酸のアシル基により一部または全部アシル化されていてもよい。

この発明で用いるに好適なエーテルは、親水性・親油性指数(HLB数)が約10ないし約20、特に約12ないし約16のものである。

この発明で用いるに特に好適なエーテルは、ポリオキシアルキレン部分の平均くり返し単位数(上式中の x)が4ないし75、好適には8ないし30、特に16ないし26のものである。エーテ

2.6 ソルラン97-POE, $x=9$ (完全アセチル化)

3. ラウリルエーテル

3.1 エマレツクス709/ラウレス 9-POE, $x=9$.

3.2 ラウレス4/ブライ30-POE, $x=4$.

3.3 ラウレス23/ブライ35-POE, $x=23$.

4. セチルエーテル

4.1 セトマクロゴル-POE, $x=20$ ないし24.

ラノリンアルコールは、羊毛脂アルコールとしても知られており、コレステロール、ジヒドロコレステロールおよびラノステロールの混合物である。

この発明で用いるに好適なエーテルは、ポリオキシエチレンコレステリルエーテル、すなわち上式(I)において $n=2$ でR0がコレステロール残基のもの、特にポリオキシエチレン部分のくり返し単位数が16ないし26、最も好ましくは約24のエーテルである。

さらに、このようなエーテルは汚染物質特に他

ルは公知の方法により得られる。広範囲の製品が市販されており、例えばアメルコール社から商標名ソルランで、花王石けん社、IC1社およびアトラス社から商標名エマレツクス、ブライおよびラウレスで、およびクロダ社から商標名セトマクロゴルで提供されている。

この発明で用いるに適したポリオキシアルキレンエーテルの例は次の通りである。

(POEはポリオキシエチレンエーテル、POPはポリオキシプロピレンエーテル、 x はPOE/POP部分の平均くり返し単位数を表わす)

1. コレステリルエーテル

1.1 ソルランC-24-POE, $x=24$.

2. ラノリンアルコールのエーテル

2.1 ソルラン16-POE, $x=16$.

2.2 ソルラン25-POE, $x=25$.

2.3 ソルラン75-POE, $x=75$.

2.4 ソルランPB-10-PPE, $x=10$.

2.5 ソルラン98-POE, $x=10$ (部分アセチル化)

のポリオキシアルキレンエーテルを含まないことが望ましい。最も望ましいのは、純ポリオキシエチレンコレステリルエーテルが少なくとも75%、より好ましくは少なくとも85%、最も好ましくは少なくとも90%(重量)含まれることである。

界面活性剤、例えばポリオキシアルキレンエーテルが用いられる場合、この発明の組成物中に存在する量は個々の使用界面活性剤、個々の投与方法(例えば点液またはスプレー)および所望の効果により異なる。しかし一般に、存在量は約2.0から約200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで(好ましくは約100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで、さらに好ましくは約20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで)、好適には約5から約30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで(好ましくは約15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで)、最も好ましくは約10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。

この発明の方法にしたがつて投与するカルシトニンの量、すなわち組成物中の有効成分の量は、勿論個々の使用カルシトニン、治療条件、所望の投与頻度および所望の効果により異なる。

下記実施例2が示すように、この発明の表示による鼻内投与で得られた血漿中濃度として測定される、カルシトニンにサーモンカルシトニンの生体内利用性は、通常筋肉内注射で得られる値の約50%オーダーという驚くべき高さであることが判明した。したがって、この発明による投与は、体腔内、例えば筋肉内投与による治療に要する用量のほぼ2×またはそれ以上、例えば約2ないし4×のオーダーの用量を与えるようにして行なわれる。

従来、カルシトニン、例えばサーモンカルシトニンによる治療を筋肉内注射により行なう場合、約50ないし100 MRC単位の個別用量が約1×/日ないし約3×/週の割合で適用された。したがって、この発明による鼻内投与では、約50ないし約400 MRC単位、さらに好ましくは約100ないし約200 MRC単位の用量を約1×/日ないし約3×/週の頻度で投与して治療するのが適当である。上記用量は1回の適用で投与すること、すなわち約50ないし

約400 MRC単位、好ましくは約100ないし約200 MRC単位のカルシトニンからなる1回鼻内用量の投与で治療を行なうのが便利である。別の方法として、上記用量を1日に間隔を置いて行なう例えば2ないし4回の適用に分割し、各適用の用量を約10ないし約200、好ましくは約25ないし約100 MRC単位とすることができる。

各鼻内適用で投与する全組成物量は、約0.05ないし0.15 ml、代表的には約0.1 ml、例えば0.09 mlが適当である。したがって、この発明で用いる組成物は、ml当たり約150ないし約8000、好ましくは約500ないし約4000、さらに好ましくは約500ないし約2500、最も好ましくは約1000ないし約2000 MRC単位のカルシトニン、例えばサーモンカルシトニンを含むのが適当である。

鼻内投与のために、この発明の組成物は、含有組成物を鼻粘膜に適用し得る手段を備えた容器、例えば鼻用アプリケーション装置内に入れるのが適

当である。適当なアプリケーション装置は当該技術分野で公知であり、液体組成物を点液またはスプレイの形で鼻粘膜に投与するに適したものである。カルシトニンの用量はできるだけ正確に制御すべきであるから、投与量の精密な調節が可能なスプレイアプリケーション装置の使用が一般に好ましい。適当な投与装置には、例えば噴霧装置、例えばポンプ噴霧器およびエアロゾルディスプレイが含まれる。後者の場合、アプリケーション装置はこの発明の組成物と共に鼻用アプリケーション装置で使用するに適した推進剤(プロペラント)を含む。噴霧装置は含有組成物を鼻粘膜に放出できる適当なスプレイアダプターを備えている。このような装置は当業者に周知である。

容器、例えば鼻用アプリケーション装置は、1回の鼻内投与用量は例えば数日または数週間にわたって供給する数回の連続用量に充分な量の組成物を含むことができる。各供給用量は前述した量であるのが好ましい。

したがって、この発明はさらに

A. 1) カルシトニン、および

Ⅱ) 塩化ベンザルコニウムを、

Ⅲ) 鼻粘膜に適用するに適した液体希釈剤または担体中に含ませてなる、

鼻内投与用医薬組成物を含む容器において、上記容器は含有組成物を好ましくはスプレイの形で鼻粘膜に適用し得る手段を備えた、容器、

B. 医薬組成物を含み、その組成物をスプレイの形で鼻粘膜に適用し得る手段を備えたアプリケーション装置において、上記組成物が

1) カルシトニン、および

Ⅳ) 鼻粘膜に適用するに適した界面活性剤を、

Ⅲ) 鼻粘膜に適用するに適した液体希釈剤または担体中に含ませてなる

ものである、装置、および

C. カルシトニンによる処置を必要とする対象にカルシトニンを投与する方法において、上記方法が、上記Aに記載した1) Ⅰ) および Ⅲ) からなるか、または上記Bに記載した1) Ⅳ) および Ⅲ) からなる組成物を上記対象に経鼻ルートで投

与することからなる、方法、
を提供するものである。

上記AおよびBに定義した容器／アプリケーションは、鼻用エアロゾルアプリケーションであるのが好ましい。好適なのは、約0.05ないし約0.15 ml、例えば約0.1 mlの含有組成物各回定量の適用が可能なるものである。

上記A、BおよびCに定義した容器／アプリケーション装置／方法で用いる適当な組成物および各成分I)、II)、III)またはIV)は、前述したものである。この発明の方法における適当な投与方法も、前述した通りである。

さらに、この発明は、

I) カルシトニン、および

II) 塩化ベンザルコニウムおよび／または

IV) 鼻粘膜に適用するに適した界面活性剤を、

III) 鼻粘膜に適用するに適した液体希釈剤または担体中に含ませてなる、

鼻内投与用液体医薬組成物の製造法において、成

以下であることを示す。

またこの発明の塩化ベンザルコニウムを含む組成物は、例えば標準試験、例えばアーバン等、Zbl. Bakt. Hyg. I, Abt. Orig. B, 1972, 478-484頁(1981年)およびアーバン、Acta. Pharm. Technol. 22巻247-253頁(1976年)記載の方法によると、微生物による汚染にも安定である。例えば、標準試験によると、組成物に標準細菌すなわちエシェリヒア・コリATCC 8739、シユードモナス・エルギノーザATCC 9027、スタフィロコッカス・オウレウスATCC 6538、ストレプトコッカス・ピオゲネスATCC 8668、および標準真菌すなわちカンジダ・アルビカンスATCC 10231、サツカロミセス・セレビサエATCC 9763、アスペルギルス・ニゲルATCC 16404およびペニシリウム・ステツキATCC 10499を接種後24時間以内に、菌数は0.1%またはそれ以下に減少した。

分I)と成分II)および／または成分IV)を均質混合物、例えば成分III)中溶液とし、必要に応じて得られた組成物を鼻粘膜に適用し得る手段、好適には得られた組成物をスプレイの形で鼻粘膜に適用し得る手段を備えた容器内に導入することからなる、方法

を提供するものである。

この発明の組成物の安定性は常法により測定することができる。

不活性窒素雰囲気下のこの発明の組成物のカルシトニン含量は、標準分析試験によると、20℃で2年間に分解するのが10%以下である。

例えば、後記実施例1の鼻用スプレイ組成物をガラス容器中窒素雰囲気下に5℃、20℃および30℃で2か月間貯蔵した。5℃および20℃では検出可能(1%以下)なカルシトニンの分解が認められなかった。30℃では4%の分解が認められたが、これは純水溶液で予期される値より小さい。この結果は、適当な安定性、すなわち密封した容器中窒素雰囲気下で2年間に分解が10%

安定性試験では、後記実施例1の鼻用スプレイ組成物をガラス容器中窒素雰囲気下に30℃で3か月貯蔵した。シユードモナス・エルギノーザATCC 9027、スタフィロコッカス・オウレウスATCC 6538、ストレプトコッカス・ピオゲネスATCC 8668および真菌のカンジダ・アルビカンスATCC 10231、サツカロミセス・セレビサエATCC 9763、アスペルギルス・ニゲルATCC 16404およびペニシリウム・ステツキATCC 10499を加えて接種液中の菌数を約 2×10^5 個にした。2時間以内に、菌数は0.1%以下に減少した。4週間以内に、菌が認められなくなった。

さらに、標準試験によると、この発明の組成物は忍容性がよく、例えばシユパンス等、Acta Otolaryng. 70巻26-28頁(1970年)のマイクロフォトオシログラフ法によると、投与後20分まで細毛振動回数の抑制は50%以下であつた。

標準臨床試験で、刺す感覚はほとんどまたは全

くなく、使用中汚染に対して良好な安定性を示した。

以下、実施例によりこの発明を説明する。

実施例 1

鼻内投与に適したサーモンカルシトニン含有組成物の製造。

成 分	量/μl
1) サーモンカルシトニン (有効成分)	0.1375 μg
10%過剰	0.01375 μg
計	0.15125 μg
2) NaCl	7.5 μg
3) 塩化ベンザルコニウム	0.1 μg
4) HCl (1N)	加えて pH 3.7 にする
5) 蒸留水	最終容積 1.0 μl にする

成分 1 ないし 3 を窒素ガス中で常法により (最終容積 2500 μl を得る仕込量で) サーモンカルシトニン 10% を蒸過損失を補うために加えて合わせる。次いで 4 を加えて pH 3.7 にし、蒸留水を加えて最終容積 2500 μl にする。得られた溶液を蒸過 (例えば 0.2 μm フィルター使用) し、

被検者は頭部を後方に傾けて背位で 5 分間横たわった。投与直前に鼻をかんで鼻孔を清浄した。

筋肉内注射は、塩化ベンザルコニウムを除いた外は実施例 1 と同様な 50 MRC 単位含有組成物 1 μl の 1 回用量を、中股筋に注射して行なった。

各被検者は 4 回の投与を無作為の順序に受け、各投与の間に少なくとも 3 日間の間隔をあけた。各投与は、朝のミルク、バター、チーズ、を除いた軽い朝食後に行なつた。尿排泄を保つために、処置後 1 時間毎に水またはオレンジジュース 100 μl を与えた。処置後 4 時間を過ぎてから食物を与えた。

血液試料は、投与直前 (対照) および投与後 5、15、30、60、90、120、180、240、360 および 480 分に採取した。対照には 20 μl、以下の試料には 2 μl を採取した。

各血清サンプル中のサーモンカルシトニン濃度は、ラジオイムノアッセイにより測定した。試験中は血圧を制御し、副作用を調べるため尿試

鼻内適用および溶液 2 μl 用鼻用スプレイディスペンサー充填に適した組成物を得る。この組成物は、約 550 MRC 単位の有効成分/μl を含み、アブリケーターは 1 動作当たり 55 単位を含む定量を放出する。

実施例 2

相対的生体内利用性試験。サーモンカルシトニンの鼻内適用/筋肉内注射。

体重 50 ないし 85 kg の男性 6 名、女性 6 名からなる 12 名の志願者により試験を行なった。各被検者はカルシトニンの 4 回投与、すなわち筋肉内投与 1 回と鼻内投与 3 回を受けた。投与は下記用量で行なつた。

A. 鼻内 A1. 55 MRC 単位

A2. 110 MRC 単位

A3. 220 MRC 単位

B. 筋肉内 50 MRC 単位

鼻内投与は、実施例 1 の組成物と、各スプレイ用量当たり 55 MRC 単位を放出するスプレイアブリケーターを用いて行なつた。投与のために、

量を採取した。副作用、例えば悪心が認められた。

サーモンカルシトニン血漿濃度に対する AUC (曲線下面積) を、1 回は 26 pg/μl の検出限界下を含めて全部の値を用い、1 回は検出限界をゼロとした値の下に、統計的に計算した。最高血漿濃度およびその達成時間を測定した。鼻内投与の相対的生体内利用性は、鼻内および筋肉内投与後相対的用量-標準化 AUC (50 MRC 単位に基づく) から決定した。

得られた結果から、鼻内 110 および 220 MRC 単位投与後の AUC 値が筋肉内 50 MRC 単位投与後の AUC 値に匹敵し、鼻内 110 MRC 単位適用後 8 時間までサーモンカルシトニン血漿レベルが検出限界内に残るのに対して筋肉内 50 MRC 単位適用では 6 時間であることがわかった。220 MRC 単位の最高用量でも、鼻内投与では副作用が認められなかった。

実施例 3

鼻内投与に適したサーモンカルシトニン含有組成

物の製造。

組成物番号	使用サーモンカルシトニン量
3 a	0.06875 $\mu\text{g}/\text{ml}$
3 b	0.275 $\mu\text{g}/\text{ml}$
3 c	0.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$
3 d	1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$

組成物は、同量の成分2および3（それぞれ7.5 μg または0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）を使用し、成分4を用いて同じpH 3.7に調節し、成分5を用いて必要な最終容積にすることにより、実施例1と同様に製造した。得られた組成物は、1 ml 当たり約250（組成物3 a）、1000（3 b）、2000（3 c）および4000（3 d）MRC単位の有効成分を含み、1動作当たり0.2 ml の有効成分（組成物3 a、3 b、3 cおよび3 dに対しそれぞれ25、100、200および400 MRC単位/動作）を放出する鼻用スプレイディスペンサーに充填した。勿論、活性の異なるサーモンカルシトニンを使用する場合には、MRCで規定した必要濃度の達成のために異なった量を必

スプレイアプリーケーターを用いてあかけざるに経鼻投与（0.1 $\text{ml}/\text{鼻孔}$ ）し、その後6時間サーモンカルシトニンの血漿中レベルを測定した。各組成物毎に3回の実験を行ない、結果を合わせてグラフにプロットした。結果（図面）は、両組成物の生体内利用性（曲線下面積AUC）が実質的に等しく、実施例4 aの組成物の方が最高値の達成が幾分早いことを示した。

4.図面の簡単な説明

図面は、サーモンカルシトニン100 MRC単位をあかけざる（ $n=3$ ）に経鼻投与した後のサーモンカルシトニン血漿濃度を示す。

特許出願人 サンド・アクチエンゲゼルシャフト

代理人 弁理士 青 山 稔 外1名

要とする。

実施例4

鼻内投与に適したサーモンカルシトニンと非イオン界面活性剤含有組成物の製造。

下記成分を追加した以外は、実施例1と同様にして組成物を製造した。

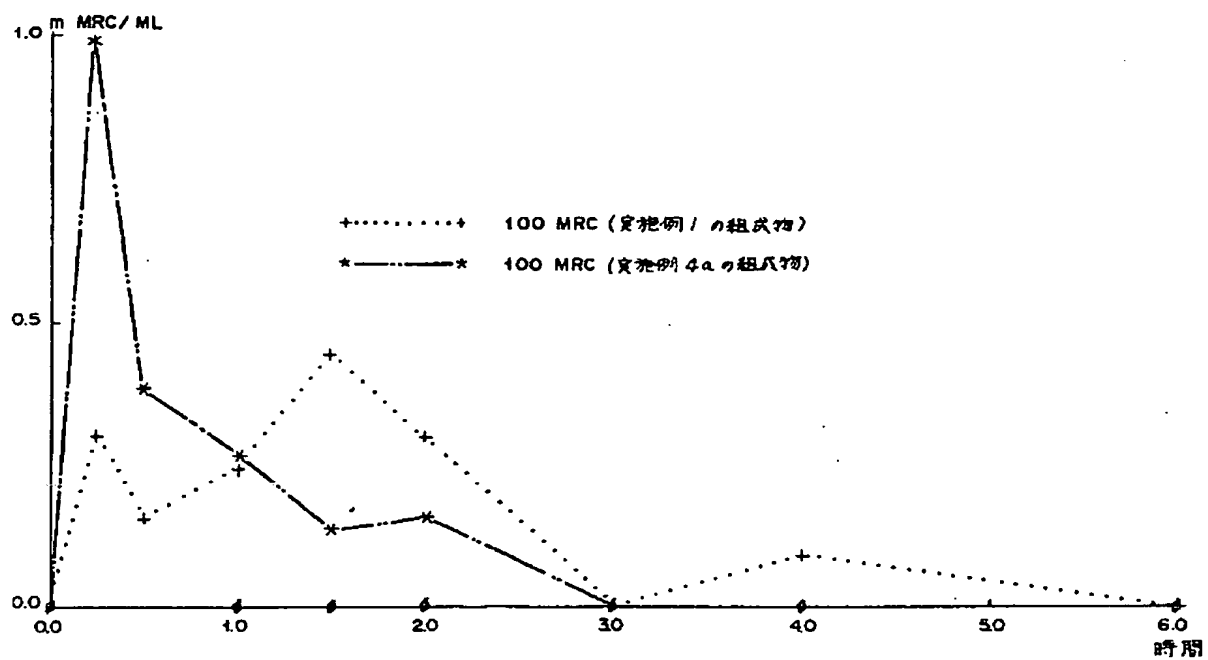
組成物	追加成分	量
4 a	ポリオキシエチレンコレステリルエーテル： $x=24$	30 $\mu\text{g}/\text{ml}$
4 b	ポリオキシエチレンコレステリルエーテル： $x=24$	10 $\mu\text{g}/\text{ml}$
4 c	ポリオキシエチレンセチルエーテル： $x=20\sim24$	100 $\mu\text{g}/\text{ml}$

組成物は実施例1記載と同様に鼻用アプリーケーターに入れた。

実施例5

実施例1および4 aの組成物の生体内利用性の比較。

組成物1または4 a 0.2 ml を、サーモンカルシトニン約100 MRC単位/さるの用散で鼻用ス



第1頁の続き

優先権主張

Ⓢ1983年8月3日Ⓢイギリス(GB)Ⓢ8320865

Ⓢ1983年8月22日Ⓢイギリス(GB)Ⓢ8322528